

Multicentrische, prospectieve fase II-studie van het nut van een zirconium-89 gelabelde trastuzumab-PET/CT-scan in combinatie met een FDG-PET/CT-scan voorafgaand aan de behandeling voor het identificeren van HER2-negatieve tumoren die geen baat zullen hebben bij behandeling met T-DM1.

Gepubliceerd: 06-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel is om aan te tonen dat een ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT in staat is om lesies te detecteren die niet morfologisch responderen op behandeling met TDM-1 in overeenstemming met de RECIST 1.0 criteria. Het secundaire doel is :- om aan te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43903

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZEPHIR studie

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

HER 2 positief mammacarcinoom; borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut Jules Bordet

Overige ondersteuning: Hoffmann-La Roche, Jules Bordet Institute Brussel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FDG-PET/CT, HER2 positieve borstkanker, T-DM1, zirconium-89 gelabelde trastuzumab PET/CT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is de negatief voorspellende waarde van de $^{89}\text{Zr}^*$ trastuzumab PET/CT, gedefinieerd als het deel van de laesies met een negatief imaging resultaat die als 'non responding' (stabiele of progressief) worden geclassificeerd na 3 cycli TDM1.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt van deze studie is de negatief voorspellende waarde van de vroege FDG PET/CT, gedefinieerd als het deel van de laesies zonder een vroege metabole respons die als 'non responding' geclassificeerd zullen worden na 3 cycli TDM1 volgens anatomische en metabole criteria.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

20-25% van de primaire borstkanker is HER2 positief en is geassocieerd met agressieve groei en een slechte klinische uitkomst. Trastuzumab, een gehumaniseerde monoklonale antistof gericht tegen het extracellulaire domein van HER2, is geassocieerd met een verbeterde overleving in combinatie met

chemotherapie (meestal taxanen) in de metastatische en adjuvante setting. De tyrosine kinase inhibitor lapatinib is, in combinatie met capecitabine, geïndiceerd voor patiënten met gevorderde of metastatische HER2 positieve borstkanker na eerdere behandeling met trastuzumab, anthracycline en taxanen. Helaas treedt bij alle patienten met gemetastaseerde ziekte uiteindelijk progressie op tijdens HER2 gerichte therapie. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) is een nieuwe anti-HER2 antistof toxine conjugaat dat the HER2 gerichte eigenschappen van trastuzumab combineert met de intracellulaire afgifte van DM1, een zeer potente afgeleide stof van het toxische maytansine. T-DM1 is momenteel in ontwikkeling, waarbij er al phase I en II studies zijn afgerond. Deze studies stelden een optimale dosis vast van 3,6mg/kg elke 3 weken en toonden een gunstig bijwerkingenprofiel aan met responswaarden die gerelateerd waren aan de HER2 expressie.

Voor de op HER2 gerichte therapie T-DM1 is het van wezenlijk belang om de aanwezigheid van HER2, aan te kunnen tonen op veilige en effectieve wijze, zeker aangezien de HER2 expressie kan variëren in loop van de ziekte en zelfs tussen verschillende tumorlesies in één patient. In plaats van herhaalde biopten kan de moleculaire imaging met HER2 PET gebruikt worden om de HER2 status in de tijd en in het gehele lichaam vast te stellen. Door voorafgaand aan de behandeling met T-DM1 zowel een FDG-PET/CT als een HER2-PET/CT te verrichten, kunnen HER2 negatieve tumoren geïdentificeerd worden die geen baat zullen hebben bij behandeling met T-DM. Door vroeg in de behandeling een FDG-PET/CT te verrichten kan de vroege metabole respons bepaald worden en kunnen ook HER2 positieve lesies gedetecteerd worden die niet responderen. Deze techniek kan in de toekomst leidend zijn voor het behandelen met anti HER2 therapie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om aan te tonen dat een ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT in staat is om lesies te detecteren die niet morfologisch responderen op behandeling met TDM-1 in overeenstemming met de RECIST 1.0 criteria.

Het secundaire doel is :

- om aan te tonen dat een vroege FDG PET/CT (na 1 cyclus T-DM1) in staat is om lesies te selecteren (metabool en morfologisch) die niet op behandeling met T-DM1 responderen na 3 cycli.
- om aan te tonen dat ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT lesies kan selecteren die niet reageren op behandeling met T-Dm1 overeenkomstig metabole response criteria na 3 cycli T-DM1.
- om aan te tonen dat een lesie met geen of zeer lage opname op ^{89}Zr -trastuzumab PET/CT en zonder metabole respons op de vroege FDG PET/CT ook niet responderen overeenkomstig metabole en morfologische criteria na 3 cycli TDM1.

Andere doelen:

- Bevestigen van de antitumor activiteit van T-DM1 bij gemetastaseerde HER2

positieve borstkanker.

- In een op patient gebaseerde analyse bevestigen of de combinatie van ⁸⁹Zr-trastuzumab PET/CT en vroege FDG PET scan voor metabole respons kan voorspellen met hoge negatief voorspelde waarde en positief voorspellende waarde of patiënten wel of geen baat zullen hebben bij behandeling T-DM1.
- Onderzoeken of een FDG PET binnen 7 dagen voor start behandeling geassocieerd is met een hoge NPV.
- De predictieve waarde van een positieve ⁸⁹Zr-trastuzumab PET/CT, in combinatie met vroege metabole repons bevestigen voor de tijd tot treatment failure.
- Op lesie per lesie basis de anatomisch pathologische HER2 status (uitgevoerd op de primaire tumor of een metastase) vergelijken met de resultaten van de ⁸⁹Zr* trastuzumab PET/CT.
- Onderzoeken of de biodistributie van de tracer (in geval van opname in het myocard) de veranderingen in LVEF of cardiale toxiciteit kan voorspellen.
- Elke potentiële antitumor activiteit van T-DM1 detecteren op asymptomatische hersen lesies, die gedetecteerd zijn door de ⁸⁹Zr-trastuzumab PET.
- Aantonen dat de standaardisering van ⁸⁹Zr*trastuzumab PET/CT haalbaar is in een multi center trial door gebruikt te maken van een Moleculair Imaging Core lab.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, niet gerandomiseerde fase 2 studie met een enkel medicijn met een belangrijke imaging component, die opgezet is om het nut van een voorafgaand aan de behandeling verrichtte ⁸⁹Zr gelabelde trastuzumab PET/CT gecombineerd met een vroege FDG PET/CT respons te evalueren als manier om patiënten te identificeren met lokaal recidiverend en/of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die waarschijnlijk niet zullen responderen op de nieuwe anti HER2 therapie T-DM1. In totaal zullen 105 patiënten worden geincludeerd in 5 universitaire ziekenhuizen in België en Nederland.

Na de bepaling voor geschiktheid en de screening (inclusief ECG, LVEF bepaling, basline FDG PET/CT en biopt) zullen patiënten een FDG en ⁸⁹Zr*trastuzumab PET/CT ondergaan (4 dagen na tracer injectie) gevolgd door intraveneuze toediening van T-DM1 (3.6mg/kg) in 30*90 minuten op dag 1 van cyclus 1 elke 3 weken. Voorafgaand aan de tweede cyclus T-DM1 zal een vroege FDG PET/CT gedaan worden om de vroege metabole respons te beoordelen. Na 3 cycli T-DM1 zal respons evaluatie plaatsvinden in overeenstemming met morfologische criteria (RECIST 1.0 en 1.1) en FDG PET CT respons criteria (PERCIST en EORTC criteria)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na uitgebreide screening inclusief ECG, LVEF bepaling, basline FDG PET/CT en biopt, zullen patiënten een ⁸⁹Zr>trastuzumab PET/CT ondergaan (4 dagen na tracer injectie) gevolgd door intraveneuze toediening van T-DM1 (3.6mg/kg) in 30>90 minuten op dag 1 van cyclus 1

elke 3 weken. Voorafgaand aan de tweede cyclus T-DM1 zal een vroege FDG PET/CT gedaan worden om de vroege metabole respons te beoordelen. Na 3 cycli T-DM1 als respons evaluatie plaatsvinden in overeenstemming met de RECIST 1.0 en 1.1 en FDG PET/CT respons criteria.

Inschatting van belasting en risico

Voor deze studie zullen patiënten 3- 4 maal het ziekenhuis moeten bezoeken voor de screening (inclusief de eerste FDG PET/CT, biopsie, ECG, MUGA/echocardiografie) gevolgd door 2 bezoeken voor de ⁸⁹Zr* trastuzumab PET/CT (1x tracer injectie en 1x de daadwerkelijke scan). Hierna kan de behandeling met T-DM1 beginnen (3,6 mg/kg eens per 3 weken). Na de eerste en derde cyclus T-DM1 zullen FDG PET/CT's gemaakt worden. Hierna krijgen patiënten T-DM1 behandeling tot progressie of onacceptabele toxiciteit optreedt. ⁸⁹Zr* trastuzumabPET/CT betekent een stralingsdosis van ongeveer 20mSv. Daarbij moeten patiënten een biopsie ondergaan, wat gepaard gaat met de bekende risico's zoals bloeding of infectie. Verder kunnen patiënten last krijgen van bijwerkingen van het nieuwe medicijn T-DM1. Voor patiënten in deze situatie is geen standaard behandeling beschikbaar en deze studie geeft deze patiënten toegang tot het nieuwe targeted medicijn T-DM1, dat nog niet commercieel verkrijgbaar is. Door mee te doen aan deze studie zal de kennis toenemen over het gebruik van FDG en ⁸⁹Zr* trastuzumab PET als leidraad in therapie met T-DM1 en het gebruik van immunoPET in de behandeling van patiënten in het algemeen.

Contactpersonen

Publiek

Institut Jules Bordet

Boulevard de Waterloo 121
Brussels 1000
BE

Wetenschappelijk

Institut Jules Bordet

Boulevard de Waterloo 121
Brussels 1000
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch bewezen HER2 positief invasief mammacarcinoom met lokaal recidief of gemetastaseerd ingepland voor een metastase behandel lijn.
2. De patient moet gedocumenteerde progressieve ziekte hebben en zich presenteren met tenminste 2 niet-bot 'target' metastastische lesies met een transaxiale diameter grote dan 2 cm op screening CT/MRU. Deze 2 lesies mogen niet overgaan in aanliggende lesies en mogen niet eerder bestraald zijn.
3. Een biopt van een metastase is verplicht (met 2 FFPE en 2 snap frozen samples) na documentatie van progressie en voor inclusie en de patient moet met de procedure instemmen.
4. Primaire tumor weefsel (of 11 niet gekleurde slides) moeten beschikbaar zijn voor centrale HER2 test in Jules Bordet Institute. Als het aanwezig is, wordt ook een snap frozen tumor sample bewaard in Jules Bordet.
5. Leeftijd ≥ 18 jaar
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 of 1
7. Geen significante cardiale voorgeschiedenis en actuele LVEF $\geq 50\%$
8. Adequate orgaan functie, bewezen door de volgende laboratoriumuitslagen:
 - Totaal neutrofielen $> 1,500$ cells/mm³
 - Trombocyten $> 100,000$ cells/mm³
 - Hemoglobine > 9 g/dL
 - Totaal bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ((upper limit of normal) tenzij de patient gedocumenteerd syndroom van Gilbert heeft. Patienten met Gilbert's syndroom moeten directe bilirubine binnen normale range hebben.
 - AST (SGOT) en ALT (SGPT) $< 2.5 \times \text{ULN}$
 - Serum alkaline phosphatase (AF) mag $\leq 2.5 \times \text{ULN}$. Indien botmetastasen aanwezig zijn ≤ 5
 - Serum creatinine < 2.0 mg/dL of $177 \mu\text{mol/L}$
 - International normalized ratio (INR) en "activated partial thromboplastin time" of "partial thromboplastin time" (aPTT of PTT) $< 1.5 \times \text{ULN}$ (tenzij de patiente therapeutisch anti-

coagulantia gebruikt zoals vitamine K antagonisten. die verboden zijn in deze studie)

9. Afwezigheid van elke psychologische, sociale, geografische of familie omstandigheid die de compliantie met het onderzoeksprotocol en follow up kan bedreigen.

10. Vrouwen van vruchtbare leeftijd zullen een zwangerschapstest krijgen (deze moet negatief zijn) en moeten instemmen met het gebruik van een effectief anticonceptiemiddel zolang als de studie duurt en tenminste 7 maanden daarna.

11. Getekend informed consent verkregen voor aanvang van een studie specifieke procedure.

12. Alle baseline chirurgische, laboratorium en imaging onderzoeken moeten voorafgaand aan de inclusie zijn voldaan (zie ook sectie 5 en figuur 1 en 2 voor het schema van alle onderzoeken)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met metastasen beperkt tot de botten kunnen niet meedoen

2. Diffuse lever betrokkenheid op beeldvorming ($\geq 50\%$)

3. Patienten met hersenmetastasen als enige plaats van gemetastaseerde ziekte en/of symptomatisch zijn of therapie nodig hebben om de symptomen onder controle te houden.

NB: hersenmetastasen zijn toegestaan als ze asymptomatisch zijn en onder controle zijn door eerdere radiotherapie. Bij recente radiotherapie op brein moet er bewijs op MRI zijn dat er controle is op de breinmetastasen voor minstens 6 weken sinds laatste radiotherapie. De patient moet ook aan het eind van de corticosteroid therapie zijn en klinisch asymptomatisch zijn.

4. Actuele ongecontroleerde hypertensie ondanks behandeling (systolisch >150 mmHg en/of diastolisch >100 mmHg)

5. Actuele instabiele angina pectoris

6. Voorgeschiedenis van symptomatisch hartfalen van elke van de NYHA criteria of ventriculaire aritmie die therapie behoeft

7. Voorgeschiedenis van hartinfarct in de afgelopen 6 maanden

8. Voorgeschiedenis van verlaagde LVEF $<40\%$ of symptomatisch hartfalen met eerdere trastuzumab behandeling.

9. Actuele dyspnoe in rust door complicaties van gevorderde maligniteit of andere ziekte die continue zuurstoftherapie behoeft

10. Actuele ernstige, ongecontroleerde systemische ziekte (klinisch significante cardiovasculaire, pulmonale of metabole ziekte; gestoorde wond genezing, ulcera, bot fractures)

11. Voorgeschiedenis van maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar, behalve correct behandelde carcinoma in situ van de cervix, huid carcinomen die geen melanoom waren, stage 1 baarmoederkanker of andere kankers met uitkomst zoals zojuist benoemd.

12. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen

13. Actuele bekende niet onder controle zijnde infectie met HIV, HBV of HCV

14. Bekende voorgaande ernstige hypersensitiviteit op trastuzumab

15. Patienten die lapatinib kregen binnen 15 dagen voor de ^{89}Zr -trastuzumab injectie

16. Patienten die een verboden andere therapie gebruiken (inclusief vitamine K

antagonisten)

17. Patienten met een perifere neuropathie graad 3 of hoger.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-08-2012
Aantal proefpersonen:	55
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin [®] DM1
Generieke naam:	Trastuzumab-DM1

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2011-005437-39-NL

NCT01565200

NL39546.042.12